

## Βιοψυχολογία της ενίσχυσης και του εθισμού

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Θ. ΠΑΝΑΓΗΣ

*Πανεπιστήμιο Κρήτης*

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η άποψη ότι υπάρχουν εξειδικευμένα νευρωνικά συστήματα που διαμεσολαβούν για την ανταμοιβή υποστηρίχθηκε μετά την ανακάλυψη ότι επίμειες μαθαίνουν να αυτοχορηγούν ηλεκτρικό ρεύμα σε συγκεκριμένες, άλλα όχι σ' όλες, περιοχές του εγκεφάλου τους. Έχει υποστηριχθεί ότι το εγκεφαλικό υπόστρωμα του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού συμμετέχει και στις ενισχυτικές ιδιότητες των φυσικών ενισχυτών και των φαρμάκων που προκαλούν εθισμό. Η ομολογία σε επίπεδο συμπεριφοράς ανάμεσα στον ενισχυτικό εγκεφαλικό ερεθισμό, στα φάρμακα που προκαλούν εθισμό και στους φυσικούς ενισχυτές προέρχεται από την κοινή τους ιδιότητα να ενεργοποιούν συγκεκριμένα νευρωνικά συστήματα. Στο άρθρο αυτό επιχειρείται μια ανασκόπηση της βιοψυχολογίας της ενίσχυσης και του εθισμού. Ανάμεσα στα θέματα που συζητώνται είναι α) το νευροανατομικό και το νευροχημικό υπόστρωμα της ανταμοιβής, β) ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι τα ψυχοτρόπα φάρμακα που προκαλούν εθισμό και ο ενισχυτικός ηλεκτρικός ερεθισμός δρουν στο ίδιο νευρωνικό σύστημα, γ) ο ρόλος της ντοπαμίνης στην κατάχρηση ψυχοτρόπων φαρμάκων και στον εθισμό, και δ) ορισμένες βιοψυχολογικές θεωρίες του εθισμού. Ελπίζουμε, ότι η μελέτη του νευρωνικού συστήματος που διαμεσολαβεί για την ανταμοιβή θα βοηθήσει στο να κατανοήσουμε γενικότερα τις διεργασίες των κινήτρων και τη νευροβιολογία του εθισμού.

*Λέξεις κλειδιά:* Ανταμοιβή, ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός, εξάρτηση

Τις τελευταίες δεκαετίες οι βιοψυχολόγοι και οι υπόλοιποι νευροεπιστήμονες έχουν συγκεντρώσει αρκετές πληροφορίες για την ανατομία, τη φυσιολογία και τη χημεία του εγκεφάλου. Το ερώτημα που τίθεται εδώ και αρκετά χρόνια είναι κατά πόσον αυτές οι γνώσεις σχετίζονται με τη συμπεριφορά και τον ψυχισμό του ανθρώπου. Υπάρχει δηλαδή η πιθανότητα η συμπεριφορά του ανθρώπου, που κανείς δεν μπορεί να αμφισβητήσει ότι είναι αρκετά πολύπλοκη, να επηρεάζεται από συγκεκριμένα εγκεφαλικά συστήματα και ορισμένες νευροχημικές ουσίες;

Μια από τις σοβαρότερες παθήσεις του αιώμα μας, η οποία πέρα από ιατρικές έχει και ψυχοκοινωνικές αλλά και οικονομικές διαστάσεις, είναι ο εθισμός από ψυχοτρόπες ουσίες. Το ερώτημα που ανακύπτει είναι γιατί οι άνθρωποι ξεκι-

νούν και συνεχίζουν μια τέτοια αυτο-καταστροφική συμπεριφορά. Προφανώς τα αίτια του εθισμού από ψυχοτρόπες ουσίες είναι πολύπλοκα και πολυπαραγοντικά, και σ' αυτά συμπεριλαμβάνονται παράγοντες δημογραφικοί, κοινωνικοί, περιβαλλοντικοί, οικονομικοί, αλλά και παράγοντες που σχετίζονται με την εκπαίδευση του ατόμου. Μπορούν όμως αυτοί οι παράγοντες από μόνοι τους να ερμηνεύσουν ικανοποιητικά αυτό το φαινόμενο; Το γεγονός, ότι πειραματόζωα, που δεν επηρεάζονται από τέτοιας φύσεως παράγοντες, αυτοχορηγούν τις ίδιες ακριβώς ουσίες που αυτοχορηγεί και ο άνθρωπος, ενώ δεν αυτοχορηγούν ουσίες που δεν προκαλούν εθισμό στον άνθρωπο, δείχνει ότι και κάποιοι βιολογικοί παράγοντες, αναμφισβήτητα, σχετίζονται με τον εθισμό. Επιπλέον, το εύρημα, ότι πειραμα-

τόζωα αυτοχορηγούν τα φάρμακα αυτά που προκαλούν εθισμό σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου, υποδηλώνει σαφώς ότι υπάρχει νευρωνικό υπόστρωμα σ' αυτή τη συμπεριφορά. Τα πιο πρόσφατα ευρήματα αναφορικά με τη βιοψυχολογία του εθισμού εκπορεύονται από προσπάθειες να κατανοήσουμε την ανατομική οργάνωση και λειτουργία των συστημάτων ενίσχυσης-ανταμοιβής του εγκεφάλου. Πριν αναφερθούμε ειδικότερα στην ενίσχυση, στον εθισμό και στους τρόπους με τους οποίους το νευρωνικό τους υπόστρωμα μελετάται σε πειραματόζωα, καλό είναι να ορίσουμε ορισμένους σχετικούς συμπεριφορικούς όρους.

### **Ενίσχυση-ανταμοιβή, κατάχρηση, εξάρτηση και εθισμός:**

#### **Λειτουργικός προσδιορισμός των όρων**

Ο όρος «ενίσχυση» χρησιμοποιήθηκε από τους Thorndike (1933) και Skinner (1933), σε άρθρα που αναφέρονταν στη συντελεστική μάθηση. Στις αρχικές του μελέτες ο Skinner βασίστηκε στην παβλοβιανή έννοια της ενίσχυσης. Αργότερα όμως εισήγαγε ένα νέο όρο, με εννοιολογική σημασία πλατύτερη από αυτήν της ενίσχυσης του Pavlov: την *ενεργητική ενίσχυση* (Skinner, 1937). Η ενεργητική ενίσχυση που χρησιμοποιήσε ο Skinner προϋποθέτει την ύπαρξη ενός ερεθίσματος-κίνητρου. Ως ενισχυτής προσδιορίζεται λειτουργικά οποιοδήποτε ερεθίσμα ή γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα μιας αντίδρασης. Ο Thorndike ήταν ο εισηγητής του όρου «ανταμοιβή». Η έννοια ανταμοιβή έχει παρόμοια σημασία με αυτήν της ενίσχυσης, αλλά περικλείει περισσότερο την έννοια της ηδονής.

Το φαινόμενο της ενίσχυσης είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη ζωή και την επιβίωση των ανώτερων οργανισμών. Πρόκειται για το μηχανισμό με τον οποίο η συμπεριφορά ενός ζώου προσαρμόζεται στις απαιτήσεις του περιβάλλοντος και διαμορφώνεται ανάλογα με αυτές. Μολονότι ένα ζώο είναι ικανό να ακολουθήσει διάφορες συμπεριφορές, μαθαίνει ποιες συμπεριφορές να εκδηλώνει σ' ένα συγκεκριμένο περιβάλλον και ποιες να αποφεύγει. Αυτή η διαδικασία της επι-

λογής, ως ένα βαθμό, ελέγχεται από τις συνέπειες που θα έχει η συγκεκριμένη συμπεριφορά του ζώου. Ορισμένες συνέπειες ενισχύουν τη συμπεριφορά, αυξάνοντας την πιθανότητα επανάληψής της, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Κάποιες άλλες συνέπειες αναστέλλουν (τιμωρούν) τη συμπεριφορά, ελαττώνοντας την πιθανότητα επανεμφάνισής της. Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι τα ερεθίσματα που ενισχύουν τη συμπεριφορά λειτουργούν ως κίνητρα. Η φαρμακευτική κατάχρηση και ο εθισμός από ψυχοτρόπες ουσίες αποτελούν ενδιαφέροντα πρότυπα συμπεριφοράς που παρέχουν κάποιο κίνητρο (παρώθηση).

Ο όρος «κατάχρηση» αναφέρεται στην επίμονη και συνεχή χρήση μιας ουσίας, χωρίς να υπάρχει προφανής ιατρικός λόγος. Η χρήση αυτή ξεφεύγει από τους κοινωνικούς κανόνες και τα πρότυπα της κοινωνίας στην οποία χρησιμοποιείται η συγκεκριμένη ουσία. Ο όρος αναφέρεται κυρίως στην αυτοχορήγηση και εμπεριέχει την έννοια της κοινωνικής αποδοκιμασίας (βλ. Jaffe, 1995, σ. 11). Οι νεότερες απόψεις για τη φαρμακευτική κατάχρηση βασίζονται, εν μέρει, στη θέση ότι τα ευφοριογόνα φάρμακα ενεργοποιούν ένα φυλογενετικώς παλαιό σύστημα ανταμοιβής στον εγκέφαλο.

Η κατάχρηση μιας ουσίας θα οδηγήσει τις περισσότερες φορές σε εξάρτηση. Η εξάρτηση είναι μια κατάσταση που προκαλείται μετά από επανειλημμένη χρήση μιας ουσίας. Σύμφωνα με τον Jaffe πρόκειται για σύνδρομο, κατά το οποίο η ουσία τίθεται σε πρώτη προτεραιότητα σε σχέση με τις άλλες ανάγκες που απασχολούσαν μέχρι τότε το άτομο (βλ. Jaffe, 1995, σ. 12). Τα άτομα που είναι εξαρτημένα από κάποια ουσία τη χρειάζονται για να μπορούν να λειτουργήσουν φυσιολογικά. Συχνά η εξάρτηση σχετίζεται με αντοχή, σύνδρομο στέρησης και εθισμό. Ο όρος «φυσική ή σωματική εξάρτηση» αναφέρεται σε μια νευροπροσαρμοστική φάση, η οποία εμφανίζεται μετά από επανωλασθιζόμενες χορηγήσεις της ουσίας. Όταν εγκατασταθεί σωματική εξάρτηση απαιτείται η συνεχής χορήγηση της ουσίας για να αποφευχθεί η εκδήλωση έντονων σωματικών συμπτωμάτων, τα οποία αποτελούν το σύνδρομο στέρησης. Τα συμπτώματα του συνδρόμου στέ-

ρησης διαφέρουν από ουσία σε ουσία τόσο στην ένταση όσο και στη σοβαρότητα, ενώ κατά κανόνα είναι αντίθετα απ αυτά που δημιουργεί η λήψη της ουσίας. Η ψυχική εξάρτηση είναι μια κατάσταση κατά την οποία η λήψη της ουσίας προκαλεί ένα αίσθημα ικανοποίησης και ευχαρίστησης, καθώς και σφοδρή επιθυμία και ανάγκη για περιοδική ή συνεχή χρήση της συγκεκριμένης ουσίας προκειμένου να συνεχιστεί το αίσθημα της ευχαρίστησης και ν' αποφευχθεί η δυσφορία, που πιθανότατα θα προκαλέσει η στέρση της ουσίας (Koob & Bloom, 1988). Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, ο διαχωρισμός ανάμεσα σε ψυχική και σωματική εξάρτηση δεν ισχύει, αφού υποστηρίζεται ότι και οι δύο σχετίζονται με τη λειτουργία του εγκεφάλου. Η σωματική και η ψυχική εξάρτηση μαζί χαρακτηρίζουν την κατάσταση του εθισμού (Koob & Bloom, 1988). Ο όρος «εθισμός» υποδεικνύει ένα πρότυπο παθολογικής χρήσης μιας ουσίας, που εμπεριέχει διαρκή ενασχόληση και απώλεια ελέγχου στη χρήση της ουσίας (βλ. Jaffe, 1995, σ. 13. Miller, 1991, σ. 13).

Η εξάρτηση από μια ουσία συνδέεται συχνά με την ανάπτυξη ανοχής. Η *ανοχή* αναφέρεται στην ανάγκη για συνεχή αύξηση της δόσης της εξαρτησιογόνου ουσίας, προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα ή στο μικρότερο αποτέλεσμα που εμφανίζεται μετά από επανειλημμένη χορήγηση μιας σταθερής δόσης (βλ. Jaffe, 1995, σ. 12). Η ανοχή μπορεί να αναπτύσσεται γρήγορα ή αργά, ανάλογα με την ουσία, ενώ πέρα από φαρμακολογική μπορεί να είναι και αποτέλεσμα μάθησης (βλ. Σπυράκη, 1985, σ. 55).

Οι παραπάνω ορισμοί περιπλέκονται για τους εξής λόγους: Η εξάρτηση δεν είναι ένα φαινόμενο του «όλα ή τίποτα», αλλά διαφέρει σε σοβαρότητα, ανάλογα με την περίπτωση. Παράγοντες από τους οποίους επηρεάζεται είναι η συχνότητα χρήσεως της συγκεκριμένης ουσίας, η ποσότητα της χορηγούμενης ουσίας, η οδός χορήγησης που επιλέγει ο χρήστης, και φυσικά το είδος της ουσίας. Είναι πλέον γνωστό ότι δεν προκαλούν όλες οι ψυχοτρόπες ουσίες τα ίδια συμπτώματα, γεγονός που διαφοροποιεί και το βαθμό εξάρτησης που μπορεί να προκαλέσει η χρήση κάθε ουσίας. Είναι επίσης γνωστό, ότι πολλοί χρήστες συγκεκριμένων εθιστικών ου-

σιών ποτέ δεν παρουσιάζουν συμπτώματα εξάρτησης ή εθισμού. Αυτό ίσως συμβαίνει επειδή χρησιμοποιούν περιστασιακά, και σε ορισμένες φάσεις της ζωής τους αυτές τις ουσίες.

Το πλαίσιο αναφοράς, μέσα στο οποίο μπορούμε να κατανοήσουμε καλύτερα τις εθιστικές ιδιότητες διάφορων ευφοριογόνων φαρμάκων, είναι τα ενδογενή συστήματα ανταμοιβής. Στα ζώα το νευρωνικό υπόστρωμα της συμπεριφοράς ανταμοιβής έχει μελετηθεί με διάφορα ερεθίσματα, όπως η τροφή, το νερό, οι ευφοριογόνες ουσίες και το ηλεκτρικό ρεύμα. Δυο σχετικά πειραματικά πρότυπα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η αυτοχορήγηση φαρμάκων και ο ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός (βλ. παρακάτω).

### Νευροανατομικό και νευροχημικό υπόστρωμα της ενίσχυσης-ανταμοιβής

Η μελέτη και κατανόηση του νευρωνικού υποστρώματος ορισμένων υποκειμενικών φαινομένων, όπως είναι η ηδονή στον άνθρωπο, παραμένει ένας από τους βασικούς στόχους της βιοψυχολογικής έρευνας. Μέχρι σήμερα, όμως, οι πιο αξιόπιστες πειραματικές προσεγγίσεις προς αυτή την κατεύθυνση έχουν περιοριστεί στη μελέτη της συμπεριφοράς των ζώων. Από αντίστοιχες μελέτες προέρχονται και τα περισσότερα ευρήματα που αναφέρονται σε αυτή την ανασκόπηση.

Η άποψη ότι υπάρχουν στον εγκέφαλο συγκεκριμένα συστήματα που σχετίζονται με τη συμπεριφορά ενίσχυσης-ανταμοιβής υποστηρίχθηκε για πρώτη φορά από τους Olds & Milner (1954). Οι ερευνητές αυτοί έδειξαν ότι επίμυες, στους οποίους είχε εμφυτευθεί ένα ηλεκτρόδιο σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου τους, μάθαιναν με ευκολία να πιέζουν ένα μοχλό για να αυτοερεθίζουν με ηλεκτρικό ρεύμα αυτές τις περιοχές. Ο Olds αποκάλεσε τις εγκεφαλικές αυτές περιοχές «κέντρα ηδονής» (Olds, 1956).

Μετά την αρχική παρατήρηση των Olds και Milner, διαπιστώθηκε ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός ορισμένων εγκεφαλικών περιοχών είναι ιδιαίτερα ενισχυτικός και σ' άλλα είδη ζώων, εκτός των επίμυων (βλ. Παναγής, 1996, σ. 14). Η αντα-

μοιβή που προκαλεί ο ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός είναι πολύ ισχυρή. Αυτό υποδεικνύεται από τα συμπεριφορικά χαρακτηριστικά της αντίδρασης του αυτοερεθισμού. Για παράδειγμα, ο ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός μαθαίνεται πολύ γρήγορα. Επίσης προτιμάται από άλλες συμπεριφορές, όπως η πίεση ενός μοχλού για λήψη τροφής (Routtenberg, 1964. Routtenberg & Lindy, 1965).

Πειραματικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι υπάρχει μια ομοιότητα ανάμεσα στις ενέργειες του ενισχυτικού εγκεφαλικού ερεθισμού, των εθιστικών ψυχοτρόπων φαρμάκων (ψυχοδιεγερτικά, οπιούχα, κατασταλτικά ΚΝΣ, ψευδαισιογόνα κ.ά.) και των φυσικών ενισχυτών (τροφή, νερό, σεξ). Από συμπεριφορική άποψη η ομοιότητα συνίσταται στο ότι όλα τα παραπάνω ερεθίσματα λειτουργούν ως θετικοί ενισχυτές. Γι' αυτό και η (αυτο)χορήγησή τους στον οργανισμό προκαλεί ευχαρίστηση. Οι παραπάνω ενισχυτές φαίνεται να δρουν στα ίδια νευρωνικά συστήματα, και σ' αυτό ίσως να οφείλεται η ομοιότητά τους. Εξάλλου υπάρχει σειρά δεσμομένων που υποστηρίζουν την άποψη ότι όλα αυτά τα ενισχυτικά ερεθίσματα έχουν ένα κοινό υπόστρωμα στο ΚΝΣ (Conover & Shizgal, 1994. Di Chiara, Acquas, Tanda, & Carboni, 1993. Hoebel, 1969. Koob, 1992. Wise, 1996. Wise & Rompre, 1989).

Μελέτες που χρησιμοποίησαν ως συμπεριφορικό πρότυπο τον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό έδειξαν ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός πολλών περιοχών του εγκεφάλου είναι ενισχυτικός. Ανάμεσα σ' αυτές βρίσκονται οι οσφρητικοί βολβοί, ο προμετωπιαίος φλοιός, ο ιππόκαμπος, το διάφραγμα, ο επικλινή πυρήνας, το ραβδωτό σώμα, η ψαλίδα, περιοχές του υποθαλάμου, ορισμένοι πυρήνες του θαλάμου, η μέλαινα ουσία, το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, η φαϊά ουσία γύρω από τον υδραγωγό, οι πυρήνες της ραφής, το αμυγδαλοειδές σώμα κ.ά. Γρήγορα διαπιστώθηκε ότι οι περισσότερες απ' αυτές τις περιοχές συνδέονται άμεσα ή έμμεσα με μια κοινή νευρωνική οδό: την έσω τηλεγκεφαλική δεσμίδα. Όταν, στα μέσα της δεκαετίας του 1960 επιτεύχθηκε η χαρτογράφηση των μονοαμινεργικών συστημάτων του εγκεφάλου (Andén, Dahlström, Fuxe, Larsson, Olson, & Ungerstedt, 1966.

Dahlström & Fuxe, 1964. Fuxe, 1965), έγινε σαφές ότι υπάρχει αντιστοιχία ανάμεσα στις περιοχές από τις οποίες εκδηλώνεται συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού και στο μεσοτηλεγκεφαλικό ντοπαμινεργικό σύστημα (μεσομεταιχμιακό και μεσοφλοιικό), βασικό τμήμα του οποίου αποτελεί η έσω τηλεγκεφαλική δεσμίδα.

Αρχικά οι Routtenberg & Malsbury (1969) και στη συνέχεια ο Crow (1972) έδειξαν ότι συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού εκδηλώνεται από τη μέλαινα ουσία και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, δυο περιοχές του μεσεγκεφάλου που περιλαμβάνουν κυτταροσώματα ντοπαμινεργικών νευρώνων. Το 1980, οι Corbett και Wise χρησιμοποιώντας κινητά ηλεκτρόδια σε συνδυασμό με ιστοχημεία φθορισμού εξέτασαν συνολικά 268 θέσεις στον μεσεγκέφαλο και στον οπίσθιο διεγκέφαλο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης τους στο διεγκέφαλο οι περιοχές με το χαμηλότερο ουδό ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού (δηλαδή οι περιοχές στις οποίες ο ερεθισμός προκαλούσε μεγαλύτερη ενίσχυση) ήταν αυτές που διασχίζονταν από δεσμίδες ντοπαμινεργικών ινών, ενώ στο μεσεγκέφαλο η ενίσχυση που προκαλούσε ο ερεθισμός ήταν συνάρτηση της πυκνότητας των ντοπαμινεργικών νευρώνων που βρίσκονταν γύρω από την αιχμή του ηλεκτροδίου.

Θέσεις από τις οποίες εκδηλώνεται συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού παρατηρήθηκαν και σε απολήξεις ντοπαμινεργικών συστημάτων του εγκεφάλου, όπως, π.χ., στον επικλινή πυρήνα και στον προμετωπιαίο φλοιό (Mora, Phillips, Koolhaas, & Rolls, 1976. Phillips, Brooke, & Fibiger, 1975. Prado-Alcala, Streater, & Wise 1984. Prado-Alcala & Wise, 1984. Routtenberg & Sloan, 1972).

Βασίζόμενοι στα παραπάνω ανατομικά δεδομένα, αρκετοί ερευνητές ξεκίνησαν να μελετούν την επίδραση που θα είχε η τροποποίηση της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στην ενίσχυση που προκαλεί ο ερεθισμός. Οι Fibiger, Jakubovic, & Phillips (1987) καταστρέφοντας εκλεκτικά τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες της έσω τηλεγκεφαλικής δεσμίδας με τη νευροτοξίνη 6-υδροξυντοπαμίνη (6-OHDA) έδειξαν ότι η ελάττωση των επιπέδων της ντοπαμίνης μειώνει

την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης που προκαλεί ο ηλεκτρικός ερεθισμός του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου. Παρόμοια συμπεράσματα προέκυψαν και με πειράματα φαρμακολογικού αποκλεισμού των ντοπαμινεργικών συστημάτων (Gallistel & Freyd, 1987. Gallistel & Karras, 1984. Miliaressis, Rompré, Laviolette, Philippe, & Coulombe, 1986. Mogenson, Takigawa, Robertson, & Wu, 1979. Stellar & Corbett, 1989. Stellar, Kelly, & Corbett, 1983). Αντίθετα, ψυχοφαρμακολογικές μελέτες έδειξαν ότι φάρμακα που διεγείρουν τη ντοπαμινεργική μεταβίβαση (π.χ., αμφεταμίνη, κοκαΐνη, απομορφίνη κ.ά.) αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης που προκαλεί ο εγκεφαλικός ερεθισμός διάφορων περιοχών του εγκεφάλου (Cole & Wise, 1988. Corbett, 1991. Knapp & Kornetsky, 1994. Maldonado-Irizarry, Stellar, & Kelley, 1994. Ranaldi & Beninger, 1994. Stein & Ray, 1960. Wise & Munn, 1993).

Οι παραπάνω μελέτες, και πολλές άλλες, έδειξαν ότι η ντοπαμίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση που προκαλεί ο ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός. Παρ' όλα αυτά, η αρχική υπόθεση ορισμένων ερευνητών (για ανασκόπηση βλ. Gertman & Bowden, 1974) ότι με τον ενισχυτικό ηλεκτρικό ερεθισμό της έσω τηλεγκεφαλικής δεσμίδας διεγείρονται άμεσα προσαγωγές ντοπαμινεργικές νευρικές ίνες, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η απελευθέρωση της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα, τέθηκε υπό αμφισβήτηση.

Σε αυτό οδήγησαν τα ευρήματα μελετών με τις οποίες εξετάζεται το είδος των νευρώνων που μεταβιβάζουν το ενισχυτικό ερέθισμα, καθώς και οι δομές του εγκεφάλου με τις οποίες συνδέονται αυτοί οι νευρώνες. Οι μελέτες αυτές βασίζονται σε ψυχοφυσικές προσεγγίσεις. Ο όρος «ψυχοφυσικός» χρησιμοποιείται εδώ για να περιγράψει τον τρόπο με τον οποίο ένα σύστημα μεταφράζει ένα φυσικό ερέθισμα, το ηλεκτρικό ρεύμα, σ' ένα ψυχολογικό αποτέλεσμα, την ανταμοιβή. Πειραματικά δεδομένα από ψυχοφυσικές μελέτες (για ανασκόπηση βλ. Yeomans, 1989) δείχνουν ότι ο ερεθισμός της έσω τηλεγκεφαλικής δεσμίδας ενισχύει τη συμπεριφορά ενεργοποιώντας ένα σύστημα απαγωγών εμμύλων νευρικών ινών με μεγάλη ταχύτητα αγωγής,

των οποίων τα χαρακτηριστικά δε μοιάζουν με αυτά των κατεχολαμινεργικών ινών. Οι νευρώνες αυτοί συνάπτονται στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο με ντοπαμινεργικούς νευρώνες (Bielajew & Shizgal, 1986).

Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα των παραπάνω φαρμακολογικών και ψυχοφυσικών μελετών ορισμένοι ερευνητές υποστήριξαν ότι οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες δεν μπορεί να είναι οι νευρώνες «πρώτου επιπέδου» που διεγείρονται από τον ενισχυτικό ηλεκτρικό ερεθισμό, αλλά ότι πρέπει να αποτελούν ένα σημαντικό «δευτερο επίπεδο» στο οποίο συγκλίνουν νευρικές ίνες από το ευρύτερο σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου. Οι νευρώνες «πρώτου επιπέδου» είναι αυτοί τους οποίους διεγείρει το εμφυτευμένο ηλεκτρόδιο. Αυτοί οι νευρώνες υποστηρίζεται ότι συνάπτονται σε αυτό το επίπεδο με άλλους, έτσι που σχηματίζονται νευρωνικά συστήματα ανταμοιβής, οργανωμένα «εν σειρά» (Wise, 1980. Wise & Bozarth, 1984. Wise & Rompré, 1989). Στο «δευτερο επίπεδο» θεωρείται ότι δρουν τα ντοπαμινεργικά φάρμακα που επηρεάζουν τη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, αλλά και οι ευφοριογόνες ουσίες που προκαλούν εθισμό.

### **Η δράση των ουσιών που προκαλούν εθισμό στην ενίσχυση που προκαλεί ο εγκεφαλικός ερεθισμός**

Η άποψη ότι ο ενισχυτικός εγκεφαλικός ερεθισμός ενεργοποιεί ένα ενδογενές σύστημα ανταμοιβής δικαιολογεί την υπόθεση ότι τα φάρμακα που γίνονται αντικείμενο κατάχρησης και προκαλούν εθισμό ενεργοποιούν επίσης το ίδιο νευρωνικό σύστημα. Αν ισχύει αυτό, θα περιμέναμε οι ουσίες που έχουν εθιστική δράση να αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης που προκαλεί ο ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός. Αυτό θα μπορούσε να προκληθεί επειδή μειώνεται ο ουδός ερεθισμού στους νευρώνες που απαρτίζουν το σύστημα ανταμοιβής.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι φάρμακα που προκαλούν εθισμό, και ανήκουν σε διαφορετικές φαρμακολογικές ομάδες (π.χ.,

οπιούχα, ψυχοδιεγερτικά, ψευδαισθησιογόνα, φαινκυκλιδίνη, βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες, οινόπνευμα, νικοτίνη, μαριχουάνα) δρουν συνεργικά με τον ενισχυτικό εγκεφαλικό ερεθισμό, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης (για ανασκόπηση βλ. Wise, 1996).

Τα οπιούχα είναι μια από τις κατηγορίες εθιστικών φαρμάκων, που αλληλεπιδρούν με τη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, και η δράση τους αυτή έχει μελετηθεί εκτεταμένα. Σήμερα γνωρίζουμε ότι ο εγκέφαλος των θηλαστικών διαθέτει ειδικούς υποδοχείς γι' αυτά τα οπιούχα φάρμακα, καθώς και ενδογενή-οπιοειδή πεπτίδια. Τα ενδογενή αυτά πεπτίδια (εγκεφαλίνες, ενδορφίνες, δυνορφίνες) έχουν παρόμοιες ιδιότητες με τα οπιούχα φάρμακα και αποτελούν το φυσικό πρόσδεμα για τους υποδοχείς των οπιοειδών.

Οι υποδοχείς των οπιοειδών παρουσιάζουν μια πυκνή κατανομή τόσο στη σωματοδενδριτική περιοχή (κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο), όσο και στις τελικές απολήξεις (επικλινής πυρήνας) του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος. Στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο οι υποδοχείς των οπιοειδών βρίσκονται πάνω σε GABAεργικούς ενδιάμεσους νευρώνες. Μέσω αυτών των υποδοχέων τα οπιοειδή προκαλούν υπερπόλωση, αυξάνοντας την αγωγιμότητα του καλίου· το αποτέλεσμα είναι να μειωθεί η απελευθέρωση του GABA πάνω στα ντοπαμινεργικά κύτταρα που βρίσκονται στην περιοχή και με άρση της αναστολής να αυξηθεί ο ρυθμός πυροδότησης των κυττάρων αυτών που προβάλλουν στον επικλινή πυρήνα (Johnson & North, 1992).

Με τα παραπάνω δεδομένα και σε συνδυασμό με το ρόλο της ντοπαμίνης στη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού της έσω τηλεγκεφαλικής δεσμίδας, είναι αναμενόμενο ο ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός της έσω τηλεγκεφαλικής δεσμίδας να ενισχύεται μετά από μικροεγχύσεις μορφίνης στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα οπιούχα παρουσιάζουν διφασική δράση στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό. Πιο συγκεκριμένα, μικρές δόσεις οπιούχων αυξάνουν άμεσα τα ποσοστά αντιδράσεων ενδοκρανιακού αυτοερεθι-

σμού και μειώνουν τον ουδό ερεθισμού, ενώ μεγαλύτερες δόσεις μειώνουν τόσο τα ποσοστά αντιδράσεων όσο και τον ουδό ερεθισμού (Marcus & Kornetsky, 1974. Van Wolfswinkel & Van Ree, 1985a). Μελέτες που χρησιμοποίησαν ευαίσθητες μεθόδους για τον υπολογισμό του ουδού ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού έδειξαν ότι η έγχυση μορφίνης στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο μειώνει σημαντικά τον ουδό ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού από τις περιοχές του επικλινής πυρήνα και του έξω υποθαλάμου (Jenck, Gratton, & Wise, 1987. Rompré & Wise, 1989. Van Wolfswinkel & Van Ree, 1985b). Επιπλέον, καταστροφές με 6-OHDA στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο αναστέλλουν την ενισχυτική δράση που έχει η μορφίνη στη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού (Hand & Franklin, 1985). Αντίθετα η μικροέγχυση μορφίνης στον επικλινή πυρήνα δεν επηρεάζει τη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου (Van Wolfswinkel & Van Ree, 1985b).

Τα ψυχοδιεγερτικά, όπως η αμφεταμίνη, αυξάνουν επίσης την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού (Gallistel & Karras, 1984. Wise & Munn, 1993). Το γεγονός ότι η αμφεταμίνη διεγείρει τη ντοπαμινεργική μεταβίβαση (Carboni, Imperato, Perezzi, & Di Chiara, 1989), υποστηρίζει επιπρόσθετα την άποψη ότι η ενίσχυση που προκαλεί ο ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός σχετίζεται, έστω έμμεσα, με τα ντοπαμινεργικά συστήματα του εγκεφάλου. Τα ψυχοδιεγερτικά φαίνεται να ασκούν αυτή τους τη δράση στον επικλινή πυρήνα του διαφράγματος, περιοχή στην οποία κυρίως απολήγουν οι νευρικές ίνες του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος.

Αντίστοιχη δράση έχει διαπιστωθεί και με άλλες ουσίες που προκαλούν εθισμό, όπως η νικοτίνη (Bauco & Wise, 1994. Clarke & Kumar, 1984), η κάνναβις (Gardner, Paredes, Smith, Donner, Milling, Cohen & Morisson, 1988), η φαινκυκλιδίνη (PCP) (Carlezon & Wise, 1993) και το οινόπνευμα (Bain & Kornetsky, 1989. De Witte & Bada, 1983. Moolton & Kornetsky, 1990), μολονότι δεν έχουν εξακριβωθεί ακριβώς οι ανατομικές περιοχές του συστήματος της ανταμοιβής με τις οποίες αλληλεπιδρούν. Κοινή ιδιότητα των

περισσότερων φαρμάκων που προκαλούν εθισμό είναι ότι αυξάνουν τα επίπεδα της ντοπαμίνης σε περιοχές του πρόσθιου εγκεφάλου, όπου απολήγουν ντοπαμινεργικές ίνες, συμπεριλαμβανομένου και του επικλινή πυρήνα (Di Chiara & Imperato, 1988).

### Μελέτη του νευρωνικού υποστρώματος της ανταμοιβής με το πρότυπο της αυτοχορήγησης οριστικών φαρμάκων

Μια διαφορετική προσέγγιση που ακολουθείται στη μελέτη των συστημάτων ανταμοιβής του εγκεφάλου είναι αυτή της αυτοχορήγησης οριστικών ουσιών (για ανασκόπηση βλ. Balster & Lukas, 1985. Goudie, 1991). Στην ουσία πρόκειται για πειραματική διάταξη, με την οποία μελετάται η ευφορία που προκαλούν ψυχοτρόπες ουσίες στον άνθρωπο. Βασίζεται, όπως και το πρότυπο του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, στις αρχές της ενεργητικής-συντελεστικής εξάρτησης που ανέπτυξε ο Skinner. Στη συγκεκριμένη περίπτωση η συμπεριφορά του πειραματοζώου (π.χ., πίεση μοχλού) έχει ως αποτέλεσμα τη χορήγηση (στο στομάχι, ενδοφλέβια ή ενδοεγκεφαλικά) ενός φαρμάκου. Εφόσον το φάρμακο προκαλεί ευφορία-ευχαρίστηση στο πειραματόζωο, θα λειτουργήσει ως θετικός ενισχυτής και το πειραματόζωο θα αυξήσει τη συχνότητα με την οποία πιέζει το μοχλό για να δεχτεί το φάρμακο.

Τα φάρμακα που λειτουργούν ως θετικοί ενισχυτές αποτελούν πολύτιμα εργαλεία για τη μελέτη του νευρωνικού υποστρώματος της ανταμοιβής, όπως συμβαίνει και με τον ηλεκτρικό ερεθισμό. Η διαφορά εντοπίζεται στο ότι το νευρωνικό υπόστρωμα της ανταμοιβής προσδιορίζεται και μελετάται μέσω χημικού ερεθισμού του εγκεφάλου. Μελέτες που χρησιμοποίησαν το πρότυπο της αυτοχορήγησης φαρμάκων έδειξαν ότι φάρμακα διαφορετικών κατηγοριών, που προκαλούν εθισμό στον άνθρωπο, λειτουργούν ως θετικοί ενισχυτές σε πειραματόζωα. Γενικά, τα φάρμακα που αυτοχορηγούν τα πειραματόζωα είναι ίδια που προκαλούν εθισμό στον άνθρωπο, μολοντί υπάρχουν και κάποιες εξαιρέσεις.

Πειραματικές μελέτες που βασίστηκαν στο πρότυπο της αυτοχορήγησης ευφοριογόνων ουσιών έδειξαν ότι στην ανταμοιβή που προκαλούν τα ψυχοδιεγερτικά και τα οπιούχα εμπλέκονται οι ίδιες περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες ενεργοποιούνται και με τον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό. Οι περιοχές αυτές ανήκουν στο μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα (κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και επικλινή πυρήνας), ενώ ο νευροδιαβιβαστής που σε μεγάλο βαθμό έχει σχετιστεί με την ανταμοιβή που προκαλεί η αυτοχορήγηση αυτών των φαρμάκων είναι η ντοπαμίνη (για ανασκόπηση βλ. Di Chiara, 1995).

### Ο ρόλος της ντοπαμίνης στην κατάχρηση ουσιών και στον εθισμό

Η υπόθεση ότι η ντοπαμίνη αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στην κατάχρηση ουσιών και στον εθισμό βασίστηκε σε διάφορα πειραματικά δεδομένα (για ανασκόπηση βλ. Di Chiara, 1995). Πρώτον, τα περισσότερα φάρμακα που προκαλούν εθισμό αυξάνουν, με έμμεσο ή άμεσο τρόπο, τη ντοπαμινεργική μεταβίβαση. Δεύτερον, πειραματόζωα αυτοχορηγούν ενδοφλεβίως διάφορα φάρμακα που προκαλούν εθισμό και η συμπεριφορά τους αυτή διαταράσσεται μετά από βλάβες ή φαρμακολογικό αποκλεισμό του μεσομεταιχμιακού ή/και μεσοφλοιικού ντοπαμινεργικού συστήματος. Τρίτον, πειραματόζωα αυτοχορηγούν εθιστικές ουσίες κατευθείαν σε διάφορες δομές του μεσομεταιχμιακού/μεσοφλοιικού ντοπαμινεργικού συστήματος αλλά όχι σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου. (Π.χ., αυτοχορήγηση αμφεταμίνης στον επικλινή πυρήνα, μορφίνης στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και στον επικλινή πυρήνα.) Τέταρτον, η μικροέγχυση οριστικών φαρμάκων σε περιοχές του μεσομεταιχμιακού/μεσοφλοιικού ντοπαμινεργικού συστήματος έχει ενισχυτικές ιδιότητες (προκαλεί εξαρτημένη προτίμηση θέσης), οι οποίες διαταράσσονται μετά από καταστροφή ή φαρμακολογικό αποκλεισμό αυτού του συστήματος. Πέμπτον, τα φάρμακα που προκαλούν εθισμό αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης του εγκεφαλικού

ερεθισμού· αυτή τους η δράση αναστέλλεται μετά από καταστροφή ή φαρμακολογικό αποκλεισμό των ντοπαμινεργικών συστημάτων του εγκεφάλου. Έκτον, το σύνδρομο στέρησης που προκαλείται από διάφορες εθιστικές ουσίες σχετίζεται με μείωση των επιπέδων της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα και στον επικλινή πυρήνα.

### Βιοψυχολογικές ερμηνείες του εθισμού

Το ερώτημα που τίθεται μετά απ' όλα όσα αναφέρθηκαν για την ενίσχυση, την εξάρτηση και τον εθισμό είναι γιατί ορισμένα άτομα εθίζονται σε αυτές τις ουσίες. Για ποιούς λόγους συνεχίζουν επίμονα να κάνουν χρήση αυτών των ουσιών, αν και γνωρίζουν τις βλαβερές ανεπιθύμητες ενέργειες και συνέπειες που έχει η συμπεριφορά τους αυτή (π.χ., αντοχή, σύνδρομο στέρησης, οικονομικό κόστος, προβλήματα υγείας κ.λπ.). Μήπως ο οργανισμός τους έχει ανάγκη αυτές τις ουσίες; Μήπως παίρνουν αυτά τα φάρμακα απλά για να βιώσουν τις ευφοριογόνες ιδιότητές τους; Μήπως υπάρχει γενετική προδιάθεση στον εθισμό ή/και τα άτομα που κάνουν χρήση αυτών των ουσιών αποσκοπούν στο να θεραπεύσουν κάποια υποκείμενη δυσλειτουργία που υπάρχει στον εγκέφαλό τους, και την οποία δε γνωρίζουμε επακριβώς σήμερα; Αυτά είναι μερικά από τα ερωτήματα που έχουν απασχολήσει τους ερευνητές τα τελευταία χρόνια, και στα οποία δεν έχει δοθεί οριστική απάντηση.

Πριν αναφερθούμε σε αυτά τα ζητήματα, θα πρέπει να σχολιάσουμε ένα άλλο θέμα. Αν υπάρχει προδιάθεση στον εθισμό, η προδιάθεση αυτή ισχύει για όλες τις εθιστικές ουσίες ή μόνο για κάποιες απ' αυτές; Αν πάλι υπάρχει κάποια δυσλειτουργία στον εγκέφαλο αυτών των ατόμων, είναι σε όλους η ίδια και μπορεί να «αυτοθεραπευτεί» με οποιαδήποτε εθιστική ουσία ή καθεμιά απ' αυτές τις ουσίες «θεραπεύει» και διαφορετική δυσλειτουργία; Αυτά επίσης είναι ζητήματα στα οποία δεν έχει δοθεί οριστική απάντηση. Ένα εύρημα, το οποίο ήδη σχολιάστηκε και ίσως υποδεικνύει κάτι, είναι ότι όλες οι ουσίες που προκαλούν εθισμό έχουν μια κοινή δράση: δρουν στο μεσομεταίχμιακό ντοπαμινεργικό σύ-

στημα και αυξάνουν τα συναπτικά επίπεδα της ντοπαμίνης σε περιοχές του πρόσθιου εγκεφάλου (βλ. Di Chiara & Imperato, 1988). Το μεσομεταίχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα, όπως προαναφέρθηκε, εμπλέκεται σε μηχανισμούς ενίσχυσης-ανταμοιβής (βλ. Chen, 1993. Fibiger, 1993. Fibiger & Phillips, 1988. Koob, 1992). Ορισμένοι ερευνητές (βλ. Wise, 1982) έχουν παρατηρήσει ότι ένα συχνό σύμπτωμα ατόμων που κάνουν χρήση εθιστικών ουσιών είναι η ανηδονία, δηλαδή η ανικανότητα να βιώσουν ευχαρίστηση και ικανοποίηση από γεγονότα και καταστάσεις της καθημερινής ζωής. Αυτό αφήνει ανοικτό το ενδεχόμενο, σε ορισμένα από τα άτομα που εθίζονται σε αυτές τις ουσίες να υπολειπούνται τα συστήματα ανταμοιβής του εγκεφάλου τους. Έτσι αυτά τα άτομα μπορεί να προσπαθούν να αναπληρώσουν αυτή την υπολειτουργία διεγείροντας τα ενδογενή νευρωνικά συστήματα ανταμοιβής με αυτές τις ουσίες, οι οποίες όμως, δυστυχώς, προκαλούν εθισμό και έχουν και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρόνια χορήγηση κοκαΐνης μειώνει τα επίπεδα των κατεχολαμινών στον εγκέφαλο, και μάλιστα ότι η μείωση των επιπέδων της ντοπαμίνης σχετίζεται με μια ιδιαίτερα έντονη επιθυμία για συνεχή χρήση κοκαΐνης (Washton, 1989). Όπως προαναφέρθηκε, οι ενισχυτικές ιδιότητες της κοκαΐνης (αλλά και άλλων εθιστικών ουσιών) διαμεσολαβούνται από το μεσομεταίχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα. Ενδέχεται λοιπόν η μείωση των επιπέδων της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα, που παρατηρείται σε πειραματόζωα μετά από χρόνια χρήση της ουσίας, να σχετίζεται με αυτή την έντονη επιθυμία για συνεχή αυτοχορήγηση (Koob & Bloom, 1988). Τα παραπάνω συμφωνούν και με τα ευρήματα πρόσφατης μελέτης, η οποία έγινε σε χρήστες κοκαΐνης με την τεχνική της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (Volkow, Wang, Fowler, Logan, Gatley, Hitzemann, Chen, Dewey, & Pappas, 1997). Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι τα άτομα που ήταν εθισμένα στην κοκαΐνη εμφάνιζαν μειωμένη απελευθέρωση ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα, σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

Δύο άλλες βιοψυχολογικές θεωρίες ερμηνεί-



ας του εθισμού, που δε συγκρούονται αναγκαστικά με την υπόθεση αυτοθεραπείας υποκείμενης δυσλειτουργίας, είναι η θεωρία σωματικής εξάρτησης, και η θεωρία θετικής ενίσχυσης (βλ. Pinel, 1997, σ. 340). Σύμφωνα με τη θεωρία σωματικής εξάρτησης, οι χρήστες εθιστικών ουσιών, στους οποίους έχει προκληθεί σωματική εξάρτηση, κάθε φορά που προσπαθούν να σταματήσουν τη λήψη της εξαρτησιογόνου ουσίας, εμφανίζουν συμπτώματα συνδρόμου στέρησης, τα οποία τους ωθούν να ξανα-αυτοχορηγήσουν τη συγκεκριμένη ουσία. Σε αυτή τη θεωρία βασίστηκαν αρχικά και ορισμένα προγράμματα απεξάρτησης. Η θεωρία σωματικής εξάρτησης, παρά την προσφορά της έχει αρκετά τρωτά σημεία. Πρώτον, αρκετά άτομα υποτροπιάζουν αφού έχουν διακόψει τη χρήση εθιστικών ουσιών, και έχουν ξεπεράσει τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης. Δεύτερον, η διακοπή ορισμένων φαρμάκων, που χαρακτηρίζονται ως ιδιαίτερα εθιστικά (όπως η κοκαΐνη), δεν επιφέρει σοβαρό σύνδρομο στέρησης. Οι νεότερες θεωρίες σωματικής εξάρτησης προσπαθούν να ερμηνεύσουν τις υποτροπές υποστηρίζοντας ότι τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης έχουν συνεξαρτηθεί με ερεθίσματα του περιβάλλοντος. Με αυτό τον τρόπο περιβαλλοντικά ερεθίσματα μπορεί να προκαλέσουν εκ νέου την αυτοχορήγηση της εθιστικής ουσίας (βλ. Pinel, 1997, σ. 340). Αν και τα παραπάνω φαίνονται εύλογα, η λήψη αυτών των φαρμάκων δε γίνεται αποκλειστικά για την αποφυγή των δυσάρεστων συμπτωμάτων του συνδρόμου στέρησης. Κανένας δεν μπορεί να αμφισβητήσει ότι ο κύριος λόγος για τον οποίο ορισμένα άτομα αυτοχορηγούν επίμονα αυτές τις ουσίες είναι για να βιώσουν τις ευφοριογόνες δράσεις τους. Το τελευταίο, το οποίο υποστηρίζει και η θεωρία θετικής ενίσχυσης, έρχεται, σε μεγάλο βαθμό, να συμπληρώσει τη θεωρία σωματικής εξάρτησης. Οι Robinson & Beridge (1993) ειδικότερα έχουν προτείνει ότι βάση του εθισμού δεν είναι αυτή καθαυτή η ευφορία που προκαλούν οι εθιστικές ουσίες, αλλά η αναμενόμενη ευφορία που θα έχει η αυτοχορήγηση μιας τέτοιας ουσίας (με άλλα λόγια η θετική ενίσχυση).

## Σύνοψη και συμπεράσματα

Αρκετά ερεθίσματα που λειτουργούν ως θετικοί ενισχυτές ενεργοποιούν συγκεκριμένα συστήματα ανταμοιβής στον εγκέφαλο. Βασικός συνδετικός κρίκος αυτών των νευρωνικών συστημάτων φαίνεται να είναι το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα. Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι αυτό το νευρωνικό σύστημα, και οι περιοχές με τις οποίες, άμεσα ή έμμεσα, συνδέεται ενεργοποιούνται από τα ψυχοτρόπα φάρμακα που προκαλούν εξάρτηση και εθισμό. Το ίδιο σύστημα ενεργοποιείται και με άλλα ερεθίσματα που λειτουργούν ως ενισχυτές, όπως για παράδειγμα το ηλεκτρικό ρεύμα, η τροφή, το νερό ή ένας δεκτικός σεξουαλικός σύντροφος. Η μελέτη του νευρωνικού υποστρώματος της ανταμοιβής έχει ιδιαίτερη φυσιολογική σημασία. Πρώτα απ' όλα μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση και την αντιμετώπιση διαταραχών που σχετίζονται με βλάβη των νευρωνικών συστημάτων ανταμοιβής. Δεύτερον, μπορεί να δώσει πληροφορίες σχετικά με τη δράση ορισμένων εθιστικών φαρμάκων σε αυτά τα συστήματα, καθώς και τις μεταβολές ή νευροπροσαρμογές που μπορεί να υποστούν μετά από χρόνια χρήση τέτοιων ουσιών. Πέρα από τα παραπάνω, αναμφισβήτητα, η μελέτη των νευρωνικών συστημάτων ανταμοιβής, θα συμβάλει στην κατανόηση της φυσιολογικής λειτουργίας τους καθώς και του ρόλου που διαδραματίζουν σε διεργασίες κινήτρων και σε παθολογικές καταστάσεις (κατάθλιψη, εθισμός).

Τα ερωτήματα που τίθενται για τη μελλοντική έρευνα είναι προφανή, αλλά όχι εύκολα να απαντηθούν. Ποιες περιοχές του εγκεφάλου σχετίζονται με τον εθισμό και την εξάρτηση που προκαλούν οι ευφοριογόνες ουσίες; Ποια είναι τα νευρωνικά συστήματα στα οποία συμμετέχουν αυτές οι περιοχές; Ποιες νευροχημικές αλλαγές συμβαίνουν στις διάφορες φάσεις της εξάρτησης και του εθισμού; Μπορούμε βασισμένοι στα ευρήματα σχετικών πειραματικών μελετών να αναπτύξουμε κατάλληλες φαρμακολογικές παρεμβάσεις και νέες βελτιωμένες στρατηγικές πρόληψης για τον εθισμό; Αναμφισβήτητα, για να δοθούν απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα απαιτείται η αгаστή συνεργασία όχι

μόνο μεταξύ των βιοψυχολόγων και των λοιπών νευροεπιστημόνων αλλά και μεταξύ βιοψυχολόγων και των άλλων επιστημόνων που ασχολούνται με το φαινόμενο του εθισμού.

### Βιβλιογραφία

- Andén, N. -E., Dahlström, A., Fuxe, K., Larsson, K., Olson, L., & Ungerstedt, U. (1966). Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiologica Scandinavica*, 67, 313-326.
- Bain, G. T., & Kornetsky, C. (1989). Ethanol oral self administration and rewarding brain stimulation. *Alcohol*, 6, 499-503.
- Balster, R., & Lukas, S. E. (1985). Review of self-administration. *Drug and Alcohol Dependence*, 14, 249-261.
- Bauco, P., & Wise, R. (1994). Potentiation of lateral hypothalamic and midline mesencephalic brain stimulation reinforcement by nicotine: Examination of repeated treatment. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 271, 294-301.
- Bielajew, C., & Shizgal, P. (1986). Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle. *Journal of Neuroscience*, 6, 919-929.
- Carboni, E., Imperato, A., Perezani, L., & Di Chiara, G. (1989). Amphetamine, cocaine, phencyclidine and nomifensine increase extracellular dopamine concentrations preferentially in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Neuroscience*, 28, 653-661.
- Carlezon, W. A. Jr., & Wise, R. A. (1993). Phencyclidine-induced potentiation of brain stimulation reward: Acute effects are not altered by repeated administration. *Psychopharmacology*, 111, 402-408.
- Chen, J. (1993). Dopaminergic mechanisms and brain reward. *Seminars in the Neurosciences*, 5, 315-320.
- Clarke, P. B. S., & Kumar, R. (1984). Effects of nicotine and d-amphetamine on intracranial self-stimulation in a shuttle box test in rats. *Psychopharmacology*, 84, 109-114.
- Colle, L. M., & Wise, R. A. (1988). Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Research*, 459, 361-368.
- Conover, K. L., & Shizgal, P. (1994). Competition and summation between rewarding effects of sucrose and lateral hypothalamic stimulation in the rat. *Behavioural Neuroscience*, 108, 537-548.
- Corbett, D. (1991). Cocaine enhances the reward value of medial prefrontal cortex self-stimulation. *Neuroreport*, 2, 805-808.
- Corbett, D., & Wise, R. A. (1980). Intracranial self-stimulation in relation to the ascending dopaminergic systems of the midbrain: A moveable electrode mapping study. *Brain Research*, 185, 1-15.
- Crow, T. J. (1972). A map of the rat mesencephalon for electrical stimulation. *Brain Research*, 36, 265-273.
- Dahlström, A., & Fuxe, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiologica Scandinavica*, 232, 1-55.
- De Witte, P., & Bada, M. F. (1983). Self-stimulation and alcohol administered orally or intraperitoneally. *Experimental Neurology*, 82, 675-682.
- Di Chiara, G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependence*, 38, 95-137.
- Di Chiara, G., Acquas, E., Tanda, G., & Cadoni, C. (1993). Drugs of abuse: Biochemical surrogates of specific aspects of natural reward? *Biochemical Society Symposia*, 59, 65-81.
- Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs of abuse preferentially stimulate dopamine release in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85, 5274-5278.
- Fibiger, H. C. (1993). Mesolimbic dopamine: An

- analysis of its role in motivated behavior. *Seminars in the Neurosciences*, 5, 321-327.
- Fibiger, H. C., Jakubovic, A., & Phillips, A. G. (1987). The role of dopamine in intracranial self-stimulation of the ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience*, 7, 3888-3896.
- Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1988). Mesocorticolimbic dopamine system and reward. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 537, 206-215.
- Fuxe, K. (1965). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system: IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta Physiologica Scandinavica*, 64 (suppl. 247), 37-85.
- Gallistel, C. R., & Freyd, G. (1987). Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 26, 731-741.
- Gallistel, C. R., & Karras, D. (1984). Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 20, 73-77.
- Gardner, E. L., Paredes, W., Smith, D., Donner, A., Milling, C., Cohen, D., & Morisson, D. (1988). Facilitation of brain stimulation reward by  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*, 96, 142-144.
- German, D. C., & Bowden, D. M. (1974). Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation: A hypothesis. *Brain Research*, 73, 381-419.
- Goudie, A. J. (1991). Animal models of drug abuse and dependence. In P. Wilner (Ed.), *Behavioural models in psychopharmacology: Theoretical, industrial and clinical perspectives*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Hand, T. H., & Franklin, K. B. J. (1985). 6-OHDA lesions of the ventral tegmental area block morphine-induced but not amphetamine-induced facilitation of self-stimulation. *Brain Research*, 328, 233-241.
- Hoebel, B. G. (1969). Feeding and self-stimulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 157, 758-778.
- Jaffe, J. H. (1995). *Εθισμός και κατάχρηση τοξικών ουσιών*. Αθήνα: Advance Publishing.
- Jenck, F., Gratton, A., & Wise, R. A. (1987). Opioid receptor subtypes associated with ventral tegmental facilitation of lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Research*, 423, 34-38.
- Johnson, S. W., & North, R. A. (1992). Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *Journal of Neuroscience*, 12, 483-488.
- Knapp, C. M., & Kornetsky, C. (1994). Bromocriptine, a D2 receptor agonist, lowers the threshold for rewarding brain stimulation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 49, 901-904.
- Koob, G. F. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 177-184.
- Koob, G. F., & Bloom, F. E. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242, 715-723.
- Maldonado-Irizarry, C. S., Stellar, J. R., & Kelley, A. E. (1994). Effects of cocaine and GBR-12909 on brain stimulation reward. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 48, 915-920.
- Marcus, R., & Kornetsky, C. (1974). Negative and positive intracranial reinforcement thresholds: Effects of morphine. *Psychopharmacologia*, 38, 1-13.
- Miliaressis, E., Rompré, P.-P., Laviolette, P., Philippe, L., & Coulombe, D. (1986). The curve-shift paradigm in self-stimulation. *Physiology & Behavior*, 37, 85-91.
- Miller, N. (1991). *The pharmacology of alcohol and drugs of abuse and addiction*. New York: Springer-Verlag.
- Mogenson, G., Takigawa, M., Robertson, A., & Wu, M. (1979). Self-stimulation of the nucleus accumbens and the ventral tegmental area of Tsai attenuated by microinjections of spiroperidol into the nucleus accumbens. *Brain Research*, 171, 247-259.

- Moolten, M., & Kornetsky, C. (1990). Oral self-administration of ethanol and not experimenter-administered ethanol facilitates rewarding electrical brain stimulation. *Alcohol*, 7, 221-225.
- Mora, F., Phillips, A. G., Koolhaas, J. M., & Rolls, E. T. (1976). Prefrontal cortex and neostriatum self-stimulation in the rat: differential effects produced by apomorphine. *Brain Research Bulletin*, 1, 421-424.
- Olds, J. (1956). Pleasure centers in the brain. *Scientific American*, 195, 105-116.
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 47, 419-427.
- Παυαγής, Γ. Θ. (1996). Η κοιλιακή ωχρά σφαίρα ως υπόστρωμα ανταμοιβής. Αδημοσίευτη διδακτορική διατριβή, Ιατρικό Τμήμα της Σχολής Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης.
- Phillips, A. G., Brooke, S. M., & Fibiger, H. C. (1975). Effects of amphetamine isomers and neuroleptics on self-stimulation from the nucleus accumbens and dorsal noradrenergic bundle. *Brain Research*, 85, 13-22.
- Pinel, J. P. J. (1997). *Biopsychology*. Boston: Allyn and Bacon.
- Prado-Alcala, R., Streather, A., & Wise, R. A. (1984). Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. II. Septal and cortical projections. *Brain Research*, 301, 209-219.
- Prado-Alcala, R., & Wise, R. A. (1984). Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. I. Caudate-putamen, nucleus accumbens and amygdala. *Brain Research*, 297, 265-273.
- Ranaldi, R., & Beninger, R. J. (1994). Rostral-caudal differences in effects of nucleus accumbens amphetamine on VTA ICSS. *Brain Research*, 642, 251-258.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247-291.
- Rompé, P. -P., & Wise, R. A. (1989). Opioid-neuroleptic interaction in brainstem self-stimulation. *Brain Research*, 477, 144-151.
- Routtenberg, A. (1964). Self-starvation caused by feeding-center stimulation. *American Psychologist*, 19, 502-507.
- Routtenberg, A., & Lindy, J. (1965). Effects of availability of rewarding septal and hypothalamic stimulation on bar pressing for food under conditions of deprivation. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 60, 158-161.
- Routtenberg, A., & Malsbury, C. (1969). Brainstem pathways of reward. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 75, 269-276.
- Routtenberg, A., & Sloan, M. (1972). Self-stimulation in the frontal cortex of *Rattus norvegicus*. *Behavioral Biology*, 7, 567-572.
- Skinner, B. F. (1933). On the rate of extinction of a conditioned reflex. *Journal of General Psychology*, 8, 114-129.
- Skinner, B. F. (1937). Two types of conditioned reflex: A reply to Konorski and Miller. *Journal of General Psychology*, 16, 272-279.
- Σπυράκη, Χρ. (1985). *Βασική Ψυχοφαρμακολογία*. Αθήνα: Αυτοέκδοση.
- Stein, L., & Ray, O. S. (1960). Brain stimulation reward thresholds self-determined in rat. *Psychopharmacology*, 1, 251-256.
- Stellar, J. R., & Corbett, D. (1989). Effects of regional neuroleptic infusion suggest a role for nucleus accumbens in lateral hypothalamic self-stimulation reward. *Brain Research*, 477, 126-143.
- Stellar, J. R., Kelly, A., & Corbett, D. (1983). Effects of peripheral and central dopamine blockade on lateral hypothalamic stimulation reward: Evidence for both reward and motor deficits. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 18, 433-442.
- Thorndike, E. L. (1933). A theory of the action of the after-effects of a connection upon it. *Psychological Review*, 40, 434-439.
- Van Wolfswinkel, L., & Van Ree, J. M. (1985a).

- Effects of morphine and naloxone on thresholds of ventral tegmental electrical self-stimulation. *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology*, 330, 84-92.
- Van Wolfswinkel, L., & Van Ree, J. M. (1985b). Site of rewarding action of morphine in the mesolimbic system determined by intracranial electrical self-stimulation. *Brain Research*, 358, 349-353.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Logan, J., Gatley, S.J., Hitzemann, R., Chen, A. D., Dewey, S. L., & Pappas, N. (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 386, 830-833.
- Washton, A. M. (1989). *Cocaine addiction*. New York: Norton.
- Wise, R. A. (1980). Action of drugs of abuse on brain reward systems. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 13, 213-223.
- Wise, R. A. (1982). Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences*, 5, 39-87.
- Wise, R. A. (1996). Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual Review of Neuroscience*, 19, 319-340.
- Wise, R. A., & Bozarth, M. A. (1984). Brain reward circuitry: Four circuit elements wired in apparent series. *Brain Research Bulletin*, 12, 203-208.
- Wise, R. A., & Munn, E. (1993). Effects of repeated amphetamine injections on lateral hypothalamic brain stimulation reward and subsequent locomotion. *Behavioural Brain Research*, 55, 195-201.
- Wise, R. A., & Rompré, P. -P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, 40, 191-225.
- Yeomans, J. S. (1989). Two substrates for medial forebrain bundle self-stimulation: Myelinated axons and dopamine axons. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 13, 91-98.

## The biopsychology of reinforcement and addiction

GEORGE T. PANAGIS  
University of Crete, Greece

### ABSTRACT

The notion that there are specialized neuronal circuits which mediate reward derives from the initial discovery that rats will work for electrical stimulation of some but not all portions of their brain. It is suggested that the substrates of brain stimulation reward play important roles in the habit-forming properties of natural rewards and drugs of abuse. The behavioural similarity between rewarding electrical stimulation, drugs of abuse and natural rewarding stimuli results from their common property of activating specific neuronal pathways. The present paper reviews the biopsychology of reinforcement and addiction. Among the topics discussed are a) the neuroanatomical and neurochemical substrate of reward, b) evidence implicating that addictive drugs and rewarding electrical stimulation have actions in the same neuronal circuitry, c) the role of dopamine in drug abuse and addiction, and d) biopsychological theories of addiction. The hope is that the study of the neuronal circuitry mediating reward will yield a great deal of information about motivational processes in general and the neurobiology of addiction.

Key words: Dependence, intracranial self-stimulation, reward